

THESIS

MUNICH

1965

**Experimentelle Untersuchungen
über den Einfluß von Diabetikerseren
auf die Fettsäuresynthese in vitro**

Dorothea Günther

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Experimentelle Untersuchungen
über den Einfluß von Diabetikerseren
auf die Fettsäuresynthese in vitro**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dorothea Günther
aus München

München 1965



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung:

9.3.1965

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Diabetes mellitus und Fettsynthese	6
Veränderungen im Blutserum beim Diabetes mellitus	12
Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit	14
Methodik	15
Versuchsergebnisse	19
Diskussion	28
Zusammenfassung	31
Literaturverzeichnis	32
Lebenslauf	34

DIABETES MELLITUS UND FETTSYNTHESE.

Die Kohlenhydrate sind die wichtigsten Energielieferanten des Organismus. Nur eine intakte Zuckerverwertung ermöglicht ein geordnetes Wachstum und geregelte Zelleistung. Neben dem Abbau der Glucose zu CO_2 und H_2O findet in der Zelle ein ständiger Umbau der Kohlenhydrate in Fett und Eiweiß statt. Die Brenztraubensäure nimmt im Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß eine zentrale Stellung ein. Die zwei wichtigsten Reaktionen sind die oxydative Decarboxylierung zur aktivierten Essigsäure und die Carboxylierung zur Oxalessigsäure. Über beide Verbindungen gewinnt die Brenztraubensäure Anschluß an den Citronensäurecyclus, über das aktivierte Acetat ist der Weg in den Fettsäurestoffwechsel offen, zur Synthese von Cholesterin, Steroidhormonen und anderen Stoffwechselprodukten.

Die für die Fettsynthese notwendige Energie wird aus der Glucoseoxydation gewonnen; Synthesebausteine und energieliefernde Vorgänge stammen also aus der gleichen Quelle, dem Kohlenhydratstoffwechsel. So ist es verständlich, daß bei Störungen der Glucoseverwertung auch die Fettsäuresynthese in ihrem normalen Verlauf gestört wird.

Die Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett erfolgt immer gleichzeitig mit der Speicherung der Glucose als Glykogen und ist stets wesentlich umfangreicher als die Glykogensynthese selbst. Als Ort der Fettsynthese sieht man hauptsächlich die Leber an, aber auch Fettgewebezellen vermögen Kohlenhydrate in Fett umzuwandeln. (1)

Die Neubildung von Fett aus Kohlenhydraten ist schon lange bekannt, exakt ließ sich der erhebliche Umfang dieser Umwandlung jedoch erst in den letzten Jahrzehnten überblicken, als Bilanzversuche mit radioaktiven Isotopen auch quantitative Aussagen ermöglichten. Schönheimer und Rittenberg (2) sowie Stetten und Boxer (3) fütterten Mäuse mit einer kohlenhydratreichen Kost unter gleichzeitiger Gabe von D_2O und stellten eine beträchtliche Aufnahme des schweren Wasserstoffisotops fest, als sie das gebildete Fett auf seinen Deuteriumgehalt analysierten. Masoro et. al. (4) verabreichten eine gleich-

mäßig mit C^{14} markierte Glucose an Mäuse und isolierten stark C^{14} -haltige Palmitinsäure aus deren Körperfett.

Beim gesunden Organismus führt eine überreichliche Kohlenhydratzufuhr stets zu Fettansatz, die Mastfettsucht durch kohlenhydratreiche Kost bei Tieren ist hierfür das beste Beispiel. Jede Dysregulation im Kohlenhydratstoffwechsel wirkt sich negativ auf den Fettstoffwechsel aus. Beim Diabetiker ist der Körper trotz ausreichender Kohlenhydratzufuhr nicht fähig, dieses zu verwerten. So entsteht ein Energiemangel, den der Organismus durch überstürzten Fettabbau auszugleichen sucht. Dieser geht aber infolge Oxalessigsäuremangels den Weg zu den Ketokörpern, anstatt in den energieliefernden Citronensäurezyklus zu münden. Die Ketokörperbildung wird durch den Eiweißabbau über den Umbau von ketoplastischen Aminosäuren noch verstärkt.

Die Störung der Fettsynthese im diabetischen Organismus wird an der Abmagerung der Zuckerkranken trotz ausreichender oder sogar überreichlicher Kohlenhydratzufuhr deutlich. Die Gewichtsverluste beim Diabetiker gehen allerdings zum größeren Teil auf Kosten der Muskulatur, zum kleineren Teil auf Kosten des Fettes.

Da die Fettsäuresynthese wie alle biochemischen Reaktionen ein sehr komplexes, von vielen anderen Auf- und Abbauprozessen abhängiges Geschehen ist, war es zunächst nicht einfach, die Vorgänge zu ermitteln, die für eine Hemmung der Fettbildung besonders ausschlaggebend sind. Durch die zahlreichen Isotopenversuche mit Organschnitten und partikel-freien Zellextrakten normaler, hungernder und diabetischer Tiere konnten wesentliche Ursachen der Hemmung ermittelt oder ausgeschaltet werden. Allerdings widersprechen sich die Aussagen einiger Autoren gegenseitig und viele Fragen müssen noch offen bleiben.

Bei den meisten Tierversuchen wird ein experimenteller Diabetes durch intravenöse Injektion von Alloxan erzeugt, was erstmalig von Dunn und Mitarbeitern durchgeführt wurde. Alloxan ist ein Fermentgift, das fast ausschließlich am Pankreas wirkt und die β -Zellen selektiv zerstört. Es entsteht ein permanenter Diabetes. Die Tatsache, daß nicht bei allen Tierspezies durch

Alloxan ein Diabetes zu erzeugen ist, (Meerschweinchen, Katzen und Enten z.B. verhalten sich völlig refraktär) weist darauf hin, daß man die Ergebnisse der Tierexperimente nicht ohne weiteres auf die Humanpathologie übertragen darf. Eine andere Möglichkeit zur Erzeugung eines Diabetes ist die Pankreatektomie. Totale Extirpation des Pankreas führt zur Zuckerkrankheit, was Mehring und Minkowsky in ihren klassischen Tierexperimenten bewiesen. (5)

Die Neubildung von Fettsäuren aus Kohlenhydraten ist bei diabetischen Tieren stark erniedrigt. So fanden Shaw, Dituri und Gurin (6) eine über 90 % ige Hemmung der Fettsynthese aus Acetat, Wieland und Neufeld (7) bei Ratten mit akut dekompensierten Diabetes sogar einen Rückgang der Synthese bis auf 2 %.

Man könnte die Ursachen, die die mangelhafte Fettsynthese im diabetischen Organismus bedingen, in zwei mögliche Gesichtspunkte unterteilen:

entweder herrscht ein Mangel an Substanzen, die für den normalen Verlauf der Fettsäure-Synthese unbedingt nötig, beim Zuckerkranken aber nicht in ausreichender Menge vorhanden sind

oder ein Überschuß an Stoffen, die die Fettsynthese hemmend beeinflussen und sich beim Diabetiker in höherer Konzentration finden.

Das Naheliegenderste wäre es zunächst anzunehmen, das Stoffwechselhormon Insulin wirke direkt auf die Fettsäuresynthese ein und sein Mangel beim Diabetes mellitus habe einen direkten Einfluß auf die Störung der Synthese. Eine Beeinflussung des Leberstoffwechsels in vitro durch Insulin hat sich jedoch noch nicht mit Sicherheit feststellen lassen. In den Versuchen von Renold und Mitarbeitern (8) wurden Organschnitten aus normalen und diabetischen Lebern Inselhormon zugesetzt. In beiden Fällen ließ sich keine Wirkung feststellen, während unter gleichen Bedingungen der Glucoseverbrauch im Muskel anstieg. Eine Einwirkung zeigte sich nur dann, wenn das diabetische Versuchstier mit dem Hormon

vorbehandelt wurde. Nach 24 bis 48 Stunden ist die Fähigkeit zur Glucoseverwertung wiederhergestellt. Zu den gleichen Ergebnissen kamen Brady und Gurin (9), die zu Leberschnitten alloxandiabetischer Ratten und pankreatektomierter Katzen Insulin zugaben und keine Wiederherstellung der gestörten Fettsynthese beobachten konnten.

Nach neueren Versuchen von Benjamin und Gellhorn (10) scheint Insulin auf die extrahepatische Fettsäuresynthese einen etwas anderen Einfluß zu haben. Sie fanden, daß im Fettgewebe des Nebenhodens diabetischer Ratten besonders die Synthese ungesättigter Fettsäuren stark erniedrigt war. Insulin - in vitro zugegeben - vergrößerte das Maß der gesamten Fettsynthese, was allein durch die Zunahme der gesättigten Fettsäuren bedingt war. Wurden die Tiere 24 bis 48 Stunden vor ihrem Tod mit dem Hormon behandelt, so kam es zu einer beträchtlichen Zunahme der Synthese aller Fettsäuren mit einer Verbesserung der Synthese der ungesättigten Fettsäuren.

Jedenfalls scheinen sich beim Fehlen des Insulins in der Leber sekundäre Veränderungen einzustellen, die sich bei erneuter Insulinzufuhr erst nach einer gewissen Latenzzeit zurückbilden. Anscheinend führt die diabetische Stoffwechselstörung zu einer Veränderung der Enzymausrüstung der Leber. Die diabetische Leber ist also nicht einfach als normale Leber minus Insulin aufzufassen, sondern sie zeigt ein anderes Stoffwechselmuster (metabolic pattern) als die normale Leber.

An dieser Stelle sei auf die große Ähnlichkeit der Stoffwechselveränderungen bei Diabetes mellitus und im Hungerzustand hingewiesen. In beiden Fällen ist die Glucoseverwertung herabgesetzt, die Synthese der Fettsäuren stark vermindert wie Versuche von Masoro und Mitarbeitern zeigten (11). Die gemeinsame Ursache für diese Erscheinungen scheint am Fehlen von verwertbarem Kohlenhydrat zu liegen. Man weiß, daß unter diesen Bedingungen ein Teil der Leberproteine eingeschmolzen wird, möglicherweise werden auch bestimmte Fermentproteine in diese Vorgänge miteinbezogen.

Wieland und Neufeld (12) bestimmten die Fermentaktivitäten des Gesamtsystems der Fettsäuresynthese (aus Acetat) und der Acetylcarboxylase in partikelfreien Leberextrakten normaler und alloxandiabetischer Ratten. Beim chronischen Diabetes (30 Tage Dauer und länger) sind die genannten Enzyme deutlich gegenüber den Kontrollen herabgesetzt. Zu ähnlichen Ergebnissen bei hungernden Tieren kamen Numa et al. (13), die bei hungernden Ratten einen Mangel an Acetylcarboxylase feststellten. Alle anderen Enzymkomponenten der Fettsäuresynthese waren beim hungernden Tier jedoch im Überschuß vorhanden.

Beim Diabetes sind allerdings andere Fermente wie die Glucose-6-phosphat-Phosphatase erhöht oder in normalem Umfang vorhanden. So zeigten Versuche von Chaikoff und Mitarbeitern (14), daß die diabetische Leber Fructose in normaler Weise umsetzt. Man kann also die diabetische Leber nicht als Leber mit allgemein verminderter Enzymaktivität bezeichnen. Der Enzymdefekt bei der Fettsäuresynthese ist sicher nur zum Teil für deren Hemmung verantwortlich zu machen, wenngleich ihm eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Ein weiterer einleuchtender Grund für die verminderte Fettsynthese wäre der erniedrigte Kohlenhydratstoffwechsel im diabetischen Organismus. Hier zeigen sich wieder deutliche Parallelen zum Hungerzustand. In beiden Fällen ist die Leber sehr glykogenarm und die Fettsynthese vermindert. Man schloß daraus, daß ein gewisser glykolytischer Umsatz der Leber zur Aufrechterhaltung der Lipogenese erforderlich ist.

Nach Untersuchungen von Masri und anderen (15) normalisiert Zugabe von Glucose zu Leberschnitten hungernder Ratten teilweise den Einbau von C^{14} -Acetat in höhere Fettsäuren. Auch Popjak und Tietz (16) fanden durch Versuche an Gewebeschnitten von Brustdrüsen von Ratte und Schaf diese Annahme bestätigt.

Bei Zugabe von Glucose, Pyruvat und Gliedern des Citronensäurezyklus wurde die Fettsäuresynthese aus Acetat stimuliert. Im Widerspruch dazu stehen aber Versuchsergebnisse von Masoro (17), der keine Steigerung der Fettsäuresynthese durch Glucose-6-phosphat feststellen konnte.

Von gewissem Einfluß scheint das im Zustand der Acidose zugunsten der oxydierten Form verschobene DPN/DPNH-Verhältnis zu sein. Die Abhängigkeit der Fettsynthese vom Kohlenhydratabbau beruht neben der Bereitstellung von Synthesematerial auch auf der Anlieferung der nötigen Reduktionsäquivalente. Lynen und Ochoa (18) zeigten, daß DPNH im Verlauf der Fettsynthese als reduzierendes Coenzym nötig ist. (bei der Hydrierung der -Ketosäurethioester des CoA.) Helmreich und Mitarbeiter (19) fanden, daß die Stoffwechselstörung bei Diabetes und Hunger mit einer deutlichen Abnahme des DPNH-Gehaltes und einer Erhöhung des DPN/DPNH-Quotienten verbunden ist. Man nahm daher an, daß infolge des verminderten Kohlenhydratabbaues zu wenig DPNH über den Hexosephosphatweg bereitgestellt wird und deshalb die Fettsynthese eingeschränkt ist. Dagegen sprechen verschiedene Versuchsergebnisse des Arbeitskreises von Wieland, die bei alloxandiabetischen und fettgefütterten normalen Ratten im akuten Ketosestadium einen Anstieg des Leber-DPNH feststellten.

Auf der Suche nach Stoffen, die die Fettsynthese im Sinne einer Hemmung beeinflussen könnten, wurde vor allem den Ketokörpern Bedeutung geschenkt. Ihr gemeinsames Auftreten beim Diabetes und im Hungerzustand und die in beiden Fällen vorhandene Hemmung der Fettsäuresynthese legte die Vermutung nahe, daß sie womöglich einen direkten Einfluß hätten. Wieland und Neufeld (20) konnten in vergleichenden Untersuchungen über den Einbau von C^{14} -Acetat in langkettige Fettsäuren in Leberschnitten und partikelfreien Zellextrakten diabetischer Ratten dreierlei Formen der Fettsäuresynthesehemmung gegeneinander abgrenzen. Zu diesem Zweck wurden die Tiere nach Alloxanvergiftung mit Insulin eingestellt und nach entsprechend langem Insulinentzug untersucht. Die eine Form der Hemmung betraf das chronische Stadium mit schwacher Ketose (Langzeit-Diabetes). Die Fettsäuresynthese in Schnitt und Extrakt war um den gleichen Betrag abgesunken und machte noch etwa 10 % des Ausgangswertes aus. Eine andere Hemmung, die wesentlich stärker ausgeprägt ist, liegt im Vollstadium der Ketose vor. (akutdekomensierter Diabetes). In diesem Fall ging die Fettsäuresynthese im Leberschnitt bis auf 2 % des Kontrollwertes zurück. Die Fettsäuresynthese im Leberextrakt betrug zum gleichen Zeitpunkt noch 40 % der Ausgangsaktivität. Die im Gewebeschnitt beobachtete Hemmung konnte also höchstens bis zu dieser Höhe durch eine Aktivitätsminderung des Enzyms Acetylcarboxylase verursacht sein. Die restliche Hemmung muß andere Gründe haben. In diesem Stadium stieg die Konzen-

tration des Acetacetats im Blut etwa um das 100-fache an. Ein nach längerem Insulinentzug auftretendes Übergangsstadium zeigte im Schnittversuch einen Wiederanstieg der Fettsäuresynthese, die jetzt ungefähr der Aktivität der Extrakte gleichkam. Das würde dafür sprechen, daß in diesem Stadium die Acetylcarboxylase hauptsächlich für die Hemmung maßgebend ist. Um nun den direkten Einfluß der Ketokörper auf die Fettsäuresynthese zu untersuchen, wurde der Einbau von C^{14} -Acetat in Fettsäuren und Cholesterin in Leberschnitten von Normalratten in Anwesenheit der entsprechenden Acetacetatkonzentrationen untersucht. Es fanden sich bei Einsatz eines Höher gereinigten Präparates keine Hemmung der Lipidsynthese, während bei Zugabe eines schwächer gereinigten Acetacetatpräparates eine mehr als 50 %-ige Hemmung festgestellt wurde. Die Autoren nehmen an, daß diese Hemmung durch Verunreinigung des Acetacetates vorgetäuscht worden war.

V. v. Brand (21) stellte bei Zugabe von Acetontrockenpulver aus Mitochondrien zu einem wasserlöslichen Enzymsystem aus Taubenlebern keine Hemmung des Einbaues von C^{14} -Acetat in höhere Fettsäuren fest.

So scheinen also die Ketokörper als Fettsyntheseinhibitoren weitgehend auszuschneiden. Eine einheitliche Klärung der Frage, welche Vorgänge für die verminderte Fettsynthese beim Diabetiker verantwortlich sind, ist bis heute noch nicht möglich gewesen, obgleich verschiedene Möglichkeiten ausgeschlossen werden konnten.

VERÄNDERUNGEN IM BLUTSERUM BEIM DIABETES MELLITUS.

Da in der vorliegenden Arbeit der Einfluß diabetischer Humanseren auf die Fettsäuresynthese *in vitro* untersucht wird, ist es von Interesse zu wissen, welche Stoffe neben dem Blutzucker noch in veränderter Konzentration im Serum des Zuckerkranken vorkommen. Es werden im wesentlichen nur die Substanzen genannt, die möglicherweise hemmend auf die Fettsynthese wirken könnten.

Die Bluteiweißverhältnisse sind beim Diabetes mellitus in unkomplizierten Fällen normal, bei langer Dauer kann es unter Albuminabnahme zu geringer α -Globulinzunahme kommen. Im Präkoma und coma diabetum nehmen die α - α_2 -Globuline im Serum zu, zuweilen bis auf das Doppelte der Norm. Besonders mit der freien Elektrophorese läßt sich hier auch immer eine Vermehrung der β -Globuline feststellen. Das Abklingen der dysproteinämischen Veränderungen dauert oft einige Wochen, selbst wenn Organkomplikationen fehlen. Relativ häufig findet man ein hepatogen gefärbtes Bluteiweißbild mit β -Globulinzunahme. (22)

Die Ketokörper, die im Serum normalerweise 1 - 2 mg % betragen und nach Fettbelastung vorübergehend auf 5 - 6 mg % ansteigen können, liegen in unkomplizierten Fällen von Diabetes mellitus an der oberen Grenze der Norm. Im Zustand der Ketoazidose steigen sie je nach Schweregrad der Dekompensation erheblich an und können im Coma diabeticum Werte von über 200 mg % erreichen. Man nimmt als Ursache der gesteigerten Ketokörperbildung eine Blockierung des Eintrittes von Acetyl-CoA in den Citronensäurezyklus infolge DPN- und Oxalessigsäuremangels an. Der Lipidgehalt des Blutes (Normalwert für Gesamtlipide: 500 - 800 mg %) ist beim Diabetiker zum Teil erheblich erhöht. Die Hyperlipämie des Zuckerkranken ist immer als Transporthyperlipämie aufzufassen, als eine wegen Erschöpfung der Glykogenreserven erhöhte Mobilisierung der Depotfette. Allerdings muß man bei einer Beurteilung der Lipidkonzentrationen beachten, daß Schwankungen, nicht nur bei den einzelnen Untersuchungen, sondern auch im Bereich der Norm recht groß sein können. Die nachfolgende Tabelle zeigt die physiologischen Konzentrationen der Lipide im Serum nach Untersuchungen von Thannhauser (23).

Tab. I:

Cholesterin, total	150-260mg%	Cephalin	0-30 mg%
Cholesterin, frei	40-70 mg%	Lecithin	100-200mg%
Phospholipide	150-250mg%	Fettsäuren, total	200-450mg%
Sphingomyeline	10-30 mg%	Neutralfette	0-150mg%

Das Serumcholesterin ist beim Diabetiker fast immer erhöht, es kommen aber auch extrem niedrige Konzentrationen (90mg%) bei schweren Komplikationen vor. Die höchsten Werte in der Vor-

insulinära betrugten bis 1600mg%, heute werden Konzentrationen über 400mg% nur noch selten beobachtet. Bei gut eingestelltem Diabetes liegt das Serumcholesterin meist an der oberen Grenze der Norm oder ist leicht erhöht. Die Frage, ob Cholesterin beim Diabetiker wirklich in vermehrtem Maße gebildet wird, ist bis heute noch nicht auf befriedigende Weise geklärt. Sowohl für eine gesteigerte als auch für eine verminderte Cholesterinsynthese liegen zahlreiche Hypothesen vor und die Versuchsergebnisse vieler Arbeitskreise widersprechen sich gegenseitig.

Massivere Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt kommen nur in schweren Fällen von Ketoazidose und im Coma diabeticum vor und können deshalb hier vernachlässigt werden.

Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit.

Nachdem in einer Arbeit von Röder (24) der hemmende Einfluß von Seren von Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern (Nephropathien, Carcinom, Lungengangrän, lymphatische Leukämie etc.) auf die Fettsynthese in vitro festgestellt wurde, ist es von Interesse, auch den Einfluß diabetischer Humanseren auf die Synthese der Fettsäuren zu untersuchen. Dabei soll ermittelt werden, ob im Serum des Zuckerkranken Stoffe vorhanden sind, die den Einbau von radioaktivem C^{14} -Acetat in höhere Fettsäuren in einem wasserlöslichem Enzymsystem aus Taubenlebern hemmen.

Weiter soll geprüft werden, ob dabei eine Abhängigkeit von der Höhe des Blutzuckerspiegels oder der Konzentration des Serumcholesterins, von eventuellen Komplikationen oder vom Alter des Patienten zu finden ist.

Es soll ferner anhand der Versuchsergebnisse von Graupner (25) festgestellt werden, wie sich Fettsäure- und Cholesterinsynthese unter dem Einfluß von diabetischem Humanserum zueinander verhalten.

METHODIK.

Wir verwendeten für unsere Versuche Taubenlebern, da sich aus ihnen ein wasserlösliches Enzymsystem herstellen läßt, das die nötigen Fermente für die Fettsynthese (neben denen für Glykolyse und Atmung) enthält. Mit Hilfe dieses Systems kann radioaktives C^{14} -Acetat in vitro zu höheren Fettsäuren synthetisiert werden. Im wesentlichen hielten wir uns an das von Brady und Gurin (26) angegebene Verfahren.

A Darstellung des Enzymsystems.

Wir verarbeiteten 3 - 5 Tauben, um individuelle Schwankungen wegehend auszuschalten und gegebenenfalls minderwertige Lebern verwerfen zu können. Die 6 - 9 Monate alten Tiere, die vorher reichlich mit Weizen gefüttert worden waren, werden mit der Schere dakapitiert, die Leber sofort herausgenommen und in Eiswasser gelegt. Anschließend werden sie auf Filtrierpapier abgetupft, von Bindegewebe und Blutkoageln gereinigt, klein geschnitten und abgewogen. Die günstigste Menge für 11 Versuchsansätze liegt bei 30 g. Die abgewogene Lebermenge wird mit der 1,2-fachen Menge eines Phosphathydrogenkarbonatpuffers versetzt. (Zusammensetzung: 0,085m K_2HPO_4 0,009m KH_2PO_4 ; 0,07m $KHCO_3$ zu gleichen Teilen; $P_H=7,4$)

Zur Zerstörung der Zellwände wird das Leber-Puffergemisch in vier Portionen im Handhomogenisator nach "Potter-Elvehjem" homogenisiert.

Zur Entfernung der zelligen Bestandteile wird das Homogenat 45 Minuten lang bei 2000 U/min. zentrifugiert. Der resultierende Überstand wird mit dem oben angegebenen Puffer auf das 1,33-fache Lebergewicht aufgefüllt und nochmals 75 min. bei 25000 U/min. zentrifugiert. Der Überstand enthält das für die Versuche nötige Enzymsystem und wird als "supernatand-fluid"="sup" bezeichnet. Er ist frei von Zellbestandteilen, enthält aber noch Mitochondrien, da diese sich erst bei 100 000 U/min. absetzen würden und eine Ultrazentrifuge nicht zur Verfügung stand.

Alle diese Maßnahmen müssen bei $0^\circ C$ durchgeführt werden, da das Enzymsystem sehr wärmeempfindlich ist.

B Inkubation

Die Inkubation, in deren Verlauf die in vitro-Synthese der Fettsäuren aus dem aktiven Acetat stattfindet, erfolgt im Inkubator nach Warburg.

Außer dem im "Sup" enthaltenen Enzymsystem müssen dem Versuchsansatz außer C^{14} -Acetat noch eine Reihe von Zusätzen beigefügt werden, die als Cofaktoren nötig sind. In die Rundkölbchen des Warburg-Apparates von 25 ml Inhalt werden folgende Substanzen einpipettiert:

a) Konstante Zusätze

- 0,1 ml $MgCl_2$ -Lösung = 0,006 molare Endkonzentration.
- 0,1 ml Na-Citrat-Lösung = 0,01 molare Endkonzentration.
- 0,4 ml C^{14} -Na-Acetat-Lösung = 0,008 molare Endkonzentr.
- 2,3 ml Supernatand-Fluid (entspricht etwa der Menge von 2 g Leber).

b) Nicht konstante Zusätze.

Die zu testende Substanz, in diesem Fall ausschließlich Humanserum.

Aqua dest. oder Puffer zum Ausgleich der Volumendifferenz, da das Gesamtvolumen eines jeden Ansatzes immer 3 ml betragen soll.

Die Warburg-Kölbchen werden nun verschlossen und das Gemisch wird 3 Stunden bei $38 \pm 1^\circ C$ unter ständigem Schütteln im Warburg Apparat inkubiert.

C Verseifung.

Nach der Inkubation wird der Inhalt jedes Kölbchen mit 7 ml Aqua dest. in ein birnenförmiges Schliffkölbchen übergespült. Nach Zugabe von 25 mg Palmitinsäure als Trägersubstanz in alkoholischer Lösung und 6 Plättchen KOH wird das Ganze 4 Stunden lang mit Rückflußkühler bei schwachem Sieden verseift.

D Isolierung der Fettsäuren.

Nach Durchspülen des Rückflußkühlers mit Petroläther wird das abgekühlte Gemisch mit 20 ml Petroläther in einen Scheidetrichter gefüllt. Nach Zusatz von 5 Tropfen Bromkresyl-Methyl-orangeeIndikator wird es mit 18%-iger HCL bis zum Umschlag des Indikators leicht angesäuert. Durch viermaliges Ausschütteln mit Petroläther werden die Fettsäuren aus dem Verseifungsgemisch extrahiert. Die Petrolätherauszüge werden in Bechergläsern über einem Wasserbad vorsichtig bis zur Trockne eingedampft.

E Messung der Radioaktivität.

Der Rückstand wird mit Petroläther gelöst und auf 10 ml in einem Meßkölbchen aufgefüllt. Nun werden für jeden Versuchsansatz 4 A1-Plättchen mit Rand mit lens-paper (das eine gute Verteilung der Fettsäuren auf den Plättchen gewährleistet) belegt und auf jedes Plättchen 2 x 0,5 ml der Lösung aufpipettiert. Nach vollständiger Trocknung werden die Plättchen im Geiger-Müller-Zählrohr (Fa. Friesecke und Höpfner Erlangen) gemessen. Es wird die Aktivität des gemessenen Plättchen in Impulsen pro Minute angegeben. Um objektive Meßergebnisse zu erhalten, werden eine C^{14} -Standard-Folie und ein Leerplättchen mitgemessen.

F Auswertung der Ergebnisse.

Man bildet das arithmet. Mittel aus den 4 Ergebnissen eines Versuches und zieht den mittleren Nullwert ab. Da der Apparat ziemlich Schwankungen unterworfen ist, ändert sich der Folienwert der Standartfolie. Der bekannte Folienwert wird durch den neuen Folienwert dividiert. Der resultierende Faktor wird mit dem oben berechneten Wert multipliziert. Der Kontrollversuch wird immer als 100 % angenommen, die restlichen 10 Versuche darauf bezogen. Der Kontrollversuch enthält statt Testsubstanz H_2O im Ansatz. Er entspricht der fettsäuresynthetisierenden Fähigkeit des verwendeten Enzymsystems unter den angegebenen Bedingungen.

G Diabetikerseren.

In die Versuche wurden ausschließlich menschliche Diabetikerseren als Testsubstanzen eingesetzt. Das am jeweils angegebenen Tag um 11 h entnommene Blut wurde verwendet. Es handelt sich nicht um Nüchterblut.

Das Serum wurde durch Zentrifugieren des geronnenen Blutes gewonnen, im Kühltank bei 0° C aufbewahrt und nach einiger Zeit (1 - 8 Tage) in den Versuch eingesetzt.

Bei den angegebenen Personen handelt es sich um Patienten der Diabetikerambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik in München, die, sofern der Diabetes nicht erst kurze Zeit vorher festgestellt worden war, mit Diät und Insulin oder oralen Antidiabetika gut eingestellt waren. Komplikationen im Sinne eines Coma diabeticum oder einer schweren Ketoazidose waren bei den meisten Patienten aus der Vorgeschichte nicht ersichtlich.

VERSUCHSERGEBNISSE

Pat. A: weibl., 60 Jahre, Größe: 155 cm, Gewicht: 55 kg
Diabetesanamnese: Anfang März 1963 festgestellt

Blutbefund:

Zucker		5.4.	8.5.	21.6.
in mg %	9 h	198	222	195
	11 h	224	230	264

Cholesterin in mg %: 248

Harnbefund: Zucker: $\emptyset$ Therapie: Diät
Aceton: $\emptyset$

Serum vom 5.4.63

Versuch Nr. 1142

Tab. 2	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	2003	1636	1450	1382
Fettsynthese in %	100	81,7	72	69
Cholesterinsynthese in %	100	79,5	68,8	61,7

Serum vom 8.5.63

Versuch Nr. 1152

Tab. 3	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	2796	2506	2080	1891
Fettsynthese in %	100	89,9	74,5	67,8
Cholesterinsynthese in %	100	71	63,3	56,9

Pat. B: weibl., 59 Jahre, Größe 167 cm, Gewicht: 52 kg
Diabetesanamnese: seit 1951

Blutbefund: Zucker 18.2. 25.2. 2.3. 20.3. 1.4. 9.5.
in mg % 9h 145 233 218 223 - -

11h 247 338 213 276 350 314

Cholesterin in mg % 296 248

Harnbefund: Zucker in g/die: 44,0

Aceton: +++

Therapie: seit 1956 eingestellt mit Insulin und Invenol, Diät.

Serum vom 9.5.63

Versuch Nr. 1154

Ta. 4	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. /Min.)	1421	1385	1081	679
Fettsynthese in %	100	97,5	76,5	47,6
Cholesterinsynthese in %	100	74	64,6	52

Pat. C: weibl., 62 Jahre; Größe: 168 cm; Gewicht: 79,3 kg
Diabetesanamnese: seit Mitte April 1963 festgestellt

Blutbefund: Zucker 11.4. 29.4. 17.5.

in mg % 9 h -- -- --

11 h 380 90 88

Cholesterin in mg % 246 280

Harnbefund: Zucker: Ø Therapie: Diät

Aceton: + 0

Serum vom 17.5.63

Versuch Nr. 1156

	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. /Min.)	2259	2159	2021	1497
Fettsynthese in %	100	95,5	89,6	66,3
Cholesterinsynthese in %	100	82,7	69	54,5

Pat. D: männl., 36 Jahre: Größe: 178 cm, Gewicht: 79,3 kg

Diabetesanamnese: Anfang Mai 1963 festgestellt

Blutbefund: Zucker		14.5.	24.5.
in mg %	9h	64	62
	11h	73	--

Cholesterin in mg %	237	238
---------------------	-----	-----

Harnbefund: Zucker: $\emptyset$ Therapie: Diät

Aceton: Spuren

Serum vom 14.5.63

Versuch Nr. 1156

Tab. 6	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	2259	1908	1820	1437
Fettsynthese in %	100	84,5	80,6	63,5
Cholesterinsynthese in %	100	80,5	70,6	58,2

Pat. E: männl., 39 Jahre, Größe 177 cm, Gewicht: 77 kg.

Diabetesanamnese: seit 1959 festgestellt, im März

1963 hypoglykämischer Schock

Blutbefund: Zucker		19.4.	26.4.	8.5.
in mg %	9h	352	132	--
	11h	168	119	173

Cholesterin

in mg %	248
---------	-----

Harnbefund: Zucker: 39g/die

Aceton: Spuren

Therapie: Einstellung mit Insulin, Diät.

Serum vom 14.4. 63

Versuch Nr. 1153

Tab. 7	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	2171	1824	1482	1160
Fettsynthese in %	100	84	68	53,2
Cholesterinsynthese in %	100	93,1	88	77,7

Pat. F: männl., 31 Jahre: Größe: 177 cm: Gewicht: 76 kg.

Diabetesanamnese: seit 1958 festgestellt.

Blutbefund: Zucker: Sehr starke Schwankungen. (88 - 246 ‰)
in mg %

am 21.5. 11h 134 mg %

Cholesterin am 19.5.63 243 mg %

Harnbefund: Zucker: ø

Aceton: ø

Therapie: eingestellt mit Insulin.

Serum vom 21.5.63

Versuch Nr. 1159

Tab. 8	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	1309	1318	1174	985
Fettsynthese in %	100	100,8	89,9	75,4
Cholesterinsynthese in %	100	88,3	71,6	60,7

Pat. G: 42 Jahre: Größe: 164 cm: Gewicht: 81 kg.

Diabetesanamnese: seit Dez. 62 festgestellt (Adipositas)

Blutbefund: Zucker 4.3. 6.3. 25.3.
in mg % 9h -- 166 --
11h 133 213 145

Harnbefund:

Zucker: $\emptyset$ Aceton: $\emptyset$

Therapie: Diät.

Serum vom 25.3.63

Versuch Nr. 1137

Tab. 9	Sup	0,1 ml	0,2ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	2299	1781	1585	1132
Fettsynthese in %	100	79,9	69	49,3
Cholesterinsynthese in %	100	71,7	57,6	37,7

Pat. H: weibl., 22 Jahre, Größe: 164 cm, Gewicht: 60 kg.

Diabetesanamnese: am 5.4.63 festgestellt.

Blutbefund: Zucker 5.4.

in mg %

9h --

11h 141

Harnbefund: Zucker: $\emptyset$ Aceton: $\emptyset$

Therapie: Diät, eingestellt mit Insulin.

Serum vom 5.4.63

Versuch Nr. 1142

Tab. 10

	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	2003	1839	1606	1339
Fettsynthese in %	100	91,8	80	66,7
Cholesterinsynthese in %	100	75,2	58,1	41

Pat. J: weibl., 65 Jahre: Größe: 155 cm: Gewicht: 72 kg.

Diabetesanamnese: seit 15 Jahren.

Blutbefund:	Zucker	23.4.	29.4.	7.5.	17.5.	22.5.	27.5.
	in mg % 9h--	204	251	177	198	148	148
	11h	216	139	199	146	91	137

Harnbefund: Zucker: Ø

Aceton: Ø

Therapie: Diät: eingestellt mit Insulin.

Serum vom 25.4.63

Versuch Nr. 1148

Tab. 11

	Sup	0, 1 ml	0, 2 ml	0, 4 ml
Aktivität (Imp. / MIn.)	3542	2901	2522	2399
Fettsynthese in %	100	81,9	71,3	67,5
Cholesterinsynthese in %	100	82,2	72,6	58,9

Pat. K: männl. 82 Jahre: Größe: 175: Gewicht: 93,2 kg.

Diabetesanamnese: seit April 1959

Blutbefund:	Zucker	30.1.	27.2.	29.3.	3.5.
	in mg % 9h	212	227	343	293
	11h	259	204	385	174

Harnbefund: Zucker: Ø

Aceton: Ø

Therapie: Insulin, Diät.

Aceton: Spuren

Serum vom 3.5.63

Versuch Nr. 1151

Tab. 12	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	2638	2143	1971	1479
Fettsynthese in %	100	81,5	74,8	56,1
Cholesterinsynthese in %	100	83	69,5	51,7

Pat. L: weibl. 73 Jahre: Größe 156 cm: Gewicht: 78,7 kg.

Diabetesanamnese: seit Dez. 1963 (Coma?)

Blutbefund:	Zucker	5.3.	3.5.
	in mg %	9h	--
		11h	135
			--

Harnbefund: Zucker: Ø
 Aceton: Ø

Therapie: Diät.

Serum vom 3.5.63

Versuch Nr. 1151

Tab. 13	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	2638	2208	1818	1659
Fettsynthese in %	100	84	69	63
Cholesterinsynthese in %	100	73,7	55	46,6

Pat. M: weibl. 46 Jahre

Diabetesanamnese: seit 1951

Blutbefund:	Zucker: /	24.5.
	in mg %	9h
		--
		11h
		174

Harnbefund:

Zucker: $\emptyset$ Aceton: $\emptyset$

Therapie:

Diät, eingestellt mit Insulin.

Serum vom 25.5.63

Versuch Nr. 1160

Tab. 14	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	2430	2420	2070	1741
Fettsynthese in %	100	99,6	85,3	71,6
Cholesterinsynthese in %	100	97,1	82,1	66,5

Pat. N: männl. , 66 Jahre, Größe: 166; Gewicht: 71,5 kg.

Diabetesanamnese: seit Frühjahr 1959

Blutbefund:	Zucker	17.5.	28.5.
	in mg %	9h	280
		11h	124
			193

Harnbefund: Zucker 31 g/die
Aceton $\emptyset$

Therapie: Diät, Insulin

Serum vom 28.5.63

Versuch Nr. 1162

Tab.	Sup	0,1 ml	0,2 ml	0,4 ml
Aktivität (Imp. / Min.)	1681	1369	1046	798
Fettsynthese in %	100	81,2	62,1	47,5
Cholesterinsynthese in %	100	76	58,7	48,5

Auf Grund der Versuchsergebnisse läßt sich eine hemmende Wirkung der Diabetikerseren auf die Fettsäuresynthese in vitro deutlich feststellen. Besonders eindrucksvoll zeigt sich die Hemmung jeweils beim Einsatz von 0,4 ml des betreffenden Serums. Die stärkste Hemmung findet sich bei Patient N. Die Fettsäuresynthese betrug beim Zusatz von 0,4 ml Serum nur noch 47,5 % des Kontrollwertes. Die schwächste Wirkung zeigte das Serum von Patient F, das allerdings auch am Tag der Entnahme einen fast normalen Blutzuckerwert aufwies. Dieses Versuchsergebnis legt natürlich die Vermutung nahe, die jeweilige Hemmung sei umso stärker, je höher die Blutzuckerkonzentration sei. Beim Vergleich aller Versuche miteinander bestätigt sich diese Annahme nicht. Auch ein Zusammenhang mit dem Serumcholesterinspiegel, der bei den ersten sechs Patienten bestimmt worden war, läßt sich nicht feststellen.

Es fällt auf, daß bei denjenigen Patienten, die Stoffwechselentgleisungen im Sinne einer Ketoazidose aufweisen, (Pat. B, C, D, E, K,) im allgemeinen eine ziemlich starke Hemmung der Fettsynthese vorliegt. (bei 0,4 ml Serum: 47,6 %, 66,3 %, 63,5 %, 53,2 %, 56,1 %,) Besonders auffällig ist das bei Patientin B., deren Serum die Fettsäuresynthese bis auf 47,6% des Ausgangswertes hemmt. Sie zeigt die stärkste Azetonurie unter allen Patienten und ist im Gegensatz zu den anderen Versuchspersonen, die normales Gewicht haben oder adipös sind, untergewichtig. Das Alter der Patienten zeigt keinen Zusammenhang zur hemmenden Wirkung des Serums. Auch die Dauer der Erkrankung scheint nach unseren Versuchsergebnissen keinen Einfluß auf die Stärke der Hemmwirkung des Serums zu haben. Da aber viele Fälle von Diabetes erst dann festgestellt werden, wenn die Krankheit schon lange besteht, und bei manchen Patienten vielleicht ein latenter Diabetes mellitus vorausgegangen ist, muß diese Frage offen bleiben.

DISKUSSION

Es wurde mit Hilfe eines fettsäuresynthetisierenden Enzymsystems aus Taubenlebern untersucht, welchen Einfluß das Blutserum von Patienten mit Diabetes mellitus auf den Einbau von Na- C^{14} -Azetat in höhere Fettsäuren hat. Es zeigte sich eine deutliche Hemmung des Azetateinbaues; die Fettsäuresynthese betrug bei Zugabe von 0,4 ml Serum 47,5 bis 75,4 % des Kontrollwertes. Wider Erwarten zeigte sich keine Parallelität zur Höhe des Blutzuckerspiegels, auch die Konzentration des Serumcholesterins war ohne Einfluß auf die Stärke der Hemmung.

Dagegen scheint das Vorhandensein einer Ketoazidose die hemmende Wirkung des Diabetikerserums zu verstärken. Daraus ließe sich ableiten, daß es bei Patienten mit Ketoazidose in stärkerem Maße zu einer Herabsetzung der Fettsynthese und damit zu einem Gewichtsverlust kommt als bei Patienten mit unkompliziertem Diabetes mellitus. Tatsächlich finden sich ja auch bei den meisten Diabetikern normale Gewichtsverhältnisse oder Adipositas, was eigentlich im Widerspruch zu der herabgesetzten Fettsäuresynthese steht. Auch unsere Patienten haben fast alle Normal- oder Übergewicht. Nur Patientin B, die gleichzeitig die stärkste Azetonurie aufweist, hat Untergewicht. Es besteht also die Wahrscheinlichkeit, daß die Fettsäuresynthese erst dann stärker gehemmt wird, wenn beim Diabetiker eine Ketoazidose vorliegt.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, scheinen die Ketokörper nicht unmittelbar hemmend auf die Fettsynthese zu wirken. Es wäre aber möglich, daß bei der Ketoazidose auftretende Veränderungen im Serum die Fettsynthese hemmen.

Im Zustand des Präkoma und Koma diabeticum kommt es zu einer Zunahme der α_2 -Globuline im Serum, in manchen Fällen bis auf das Doppelte der Norm. Im gleichen Labor wurden Untersuchungen über den Einfluß von Serumprotein auf die Fettsynthese in vitro mit dem genannten Enzymsystem gemacht. Dabei ergab sich bei Zusatz von 2 mg eines humanen α_2 -Makroglobulins eine Hemmung der Fettsäuresynthese bis auf 50 % des Kontrollwertes. So könnte die stärkere Hemmung der Fettsäuresynthese bei Patienten mit

Ketoazidose durch die Zunahme der α_2 -Globuline im Serum bedingt sein.

Röder (27) konnte zeigen, daß Seren von Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern, die auch mit einer α_2 -Hyperglobulinämie einhergehen, die Fettsäuresynthese bei Zugabe von 0,4 ml serum um 20 bis 30 % stärker hemmen als die Seren von gesunden Vergleichspersonen. Dabei handelte es sich um Krankheiten, die meist mit erheblicher Gewichtsabnahme einhergehen. (Carcinom, M. Hodgkin, Lymphatische Leukämie, Lungengangrän)

Über das α_2 -Globulin und seine Funktionen ist allerdings noch so wenig bekannt, daß sich noch keine Rückschlüsse über den Mechanismus der Hemmung ziehen lassen. Eine weitere Erklärung für die noch stärkere Hemmung der Fettsäuresynthese bei gleichzeitigem Vorliegen einer Ketoazidose, wäre die Tatsache, daß die Ketokörper im Organismus in vermehrtem Maße nur dann auftreten, wenn die Kohlenhydratvorräte erschöpft sind und sich der Organismus auf die Verbrennung von Eiweiß und Fetten umstellen muß. Wie wir heute wissen, wirken die Kohlenhydrate nicht ketolytisch, sondern antiketogen, sodaß der Satz von Naunyn ("Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate") eigentlich nicht mehr ganz exakt ist. Es besteht auch ein enger Zusammenhang zwischen Ketonkörperbildung und Glogengehalt der Leber. Sobald das Leberglykogen erschöpft ist, tritt eine Ketonurie ein (28). Es könnte also die Glykogenarmut der Leber die primäre Ursache der Hemmung der Fettsäuresynthese sein, die Vermehrung der Ketokörper nur eine Begleiterscheinung. Allerdings ist die Hemmung sicher keine direkte, sondern eine Folge der veränderten Verhältnisse in der Leber. (Änderung der Enzymaktivitäten, Verschiebung des DPN/DPNH-Quotienten usw.) Die Möglichkeit der Hemmung der Fettsynthese beim Diabetiker ist so mannigfaltig, daß trotz zahlreicher Untersuchungen und Theorien bis heute noch keine einheitliche Erklärung dieser pathophysiologischen Vorgänge möglich ist.

Eine weiteres Problem ist die Cholesterinsynthese im diabetischen Organismus. Während sich alle Autoren darüber einig sind, daß die Fettsäuresynthese beim Diabetiker gehemmt ist, wird teils eine Hemmung, teils eine Förderung der Cholesterinsynthese angegeben.

In der Arbeit von Kröger (29), die unseren Versuchen parallel lief, zeigte sich eine deutliche Hemmung der Cholesterinsynthese, die in beinahe allen Fällen stärker als die Hemmung der Fettsäuresynthese war. Brady und Gurin (30) fanden bei Versuchen an Leberschnitten alloxandiatetischer Ratten teils normalen, teils verringerten Einbau von Azetat in die Cholesterinfraktion. Demgegenüber fanden Hotta und Chaikoff (31) eine erhebliche Stimulierung der Cholesterinsynthese beim Diabetes.

Eine beträchtliche Hemmung (über 80 %) des Azetateinbaues in das Lebercholesterin diabetischer Ratten wurde von van Bruggen und Mitarbeitern (32) festgestellt. Wieland und Neufeld fanden, daß der Einbau von C^{14} -Azetat in das Lebercholesterin diabetischer Tiere in normalem Umfang erhalten ist, während die Fettsäuresynthese im gleichen Versuch auf weniger als ein Zehntel des Kontrollwertes absinkt.

Die Hypercholesterinämie des diabetischen Serums, die in den letzten Jahren als pathogenetischer Faktor der Arteriosklerose große Bedeutung gewonnen hat, läßt sich eigentlich nur durch eine vermehrte Cholesterinproduktion erklären. Während es sich bei der Vermehrung der Neutralfette und der freien Fettsäuren im Serum des Diabetikers um eine Transporthyperlipämie handelt, die infolge der überstürzten Mobilisierung der Depotfette entsteht, läßt sich Ähnliches über die über die Hypercholesterinämie nicht aussagen.

Jedenfalls kennen wir keine umfangreicheren Cholesterindepots im Organismus.

Der verschiedene Syntheseweg von Fettsäuren und Cholesterin wäre eine brauchbare Erklärung für Hemmung und Stimulierung der jeweiligen Synthese. Die bei Diabetes mellitus anfallende Azetessigsäure, die für die Fettsynthese nicht verwertbar ist, kann auch ohne Aktivierung als Substrat der Cholesterinsynthese dienen. Hinzu kommt, daß der Prozess - im Gegensatz zur Fettsynthese - abgesehen von der Primärreaktion (Bildung von Oxmethylglutarsäure) keiner zusätzlichen Aktivierung durch Coenzym A mehr bedarf.

Begünstigend wirkt noch, daß die Menge des benötigten Hydrierungswasserstoffes wesentlich geringer ist als bei

der Fettsäuresynthese; somit wäre also die Cholesterinsynthese für den an Hydrierungswasserstoff verarmten diabetischen Organismus leichter zu realisieren als die Fettsynthese.

Auf Grund dieser Überlegungen scheint es sinnvoll, die Hypercholesterinämie des Diabetikers durch eine Mehrproduktion infolge veränderter Stoffwechselbedingungen zu erklären.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1.) Mit Hilfe eines fettsäuresynthetisierenden Enzymsystems aus Taubenlebern konnte der hemmende Einfluß von Diabetikerseren auf den Acetateinbau in höhere Fettsäuren gezeigt werden.
- 2.) Die Hemmung war umso stärker, je mehr Serum zugesetzt wurde. Bei Zugabe von 0,4 ml Diabetikerserum betrug die Fettsäuresynthese 47,5 - 75,4 % des Kontrollwertes.
- 3.) Eine Abhängigkeit von der Höhe des Blutzuckerspiegels, von der Konzentration des Serumcholesterins oder vom Alter des Patienten ließ sich nicht feststellen.
- 4.) Seren von Patienten, die eine Azetonurie aufwiesen, zeigten eine ziemlich starke Hemmung der Fettsynthese. Bei Zugabe von 0,4 ml Serum wurde die Fettsäuresynthese durchschnittlich bis auf 57,3% des Ausgangswertes gehemmt, während die übrigen Versuchsergebnisse Hemmung bis auf 64,2% des Ausgangswertes zeigten.
- 5.) Die Hemmung der Cholesterinsynthese war in fast allen Fällen (Ausnahme Pat. E) stärker als die der Fettsynthese, auch hier ließ sich keine Abhängigkeit von der Blutzuckerkonzentration finden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Heilmeyer, L.: Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie, 10. Aufl. Stuttgart 1960
- 2.) Schönheimer, R. und Rittenberg, D., J. Biol. Chem. 114, 381 (1939).
- 3.) Stetten, D. jun. und Boxer, G. E., J. Biol. Chem. 155, 231 (1944).
- 4.) Masoro, E. J., Chaikoff, I. L., und Dauben, W. G., J. Biol. Chem. 170, 1117 (1949).
- 5.) Bertram, F.: Die Zuckerkrankheit:, 5. Aufl. Berlin 1963
- 6.) Shaw, W., Dituri, F. und Gurin, S., J. Biol. Chem. 226 417 (1957).
- 7.) Wieland, O. und I. Eger-Neufeld, Biochem. Zeitschr. 337, 349 (1963).
- 8.) Renold u. Mitarb., J. Biol. Chem. 213, 135, (1955)
- 9.) Brady, R. O. und S. Gurin, J. Biol. Chem. 187, 589 (1950)
- 10.) Benjamin, W. und A. Gellhorn, J. Biol. Chem. 239, 64 (1964)
- 11.) Masoro und Mitarbeiter, J. Biol. Chem. 185, 845, (1950)
- 12.) Wieland, O, Biochem. Zeitschrift 336, 455, (1964)
- 13.) Numa, S., Matsuhashi, M. und F. Lynen, Biochem. Zeitschr. 334, 202 (1961)
- 14.) Chernick, S., Chaikoff, I. L. und A. Schusder, J. Biol. Chem. 194, 435 (1952)
- 15.) Masri, M. S., Lyon, I. und I. L. Chaikoff, J. Biol. Chem. 197, 621 (1952).
- 16.) Popjak, G. und A. Tietz, Biochem. J. 56, 46 (1954)
- 17.) Masoro, E, J. Lipid Research 3, 150 (1962)
- 18.) Lynen, F. u. S. Ochoa: Biochem. et Bioph. Acta 12, 299 (1953).
- 19.) Helmreich, E., Holzer, H., Lamprecht, W. und St. Goldschmidt: Hoppe - Seylers Zeitschrift, 297/113 (1954) siehe 7.)
- 20.) siehe 7.)

- 21.) V.v. Brand: Biochem. Zeitschr. 331, 62 (1959)
- 22.) Wuhrmann, F. und H.H. Märki: Dysproteinnämien und Paraproteinämien 4. Aufl. 1963
- 23.) Thannhauser, S. J. : Serum lipids and their value in diagnosis. New. Engl. J. 237, 515 (1947)
- 24.) Dissertation von Röder, K. Über den Einfluß von Serumeiweiß und Serumeiweißfraktionen auf den Einbau von C_{14} -Azetat in höhere Fettsäuren, München 1964
- 25.) Dissertation von Kröger, B. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Proteinen und Diabetikerseren auf die Fettsynthese in vitro und in vivo, München 1964
- 26.) R.O. Brady, und S. Gurin, J. Biol. Chem. 199, 421 (1952)
- 27.) siehe 24.)
- 28.) Leuthardt, F.: Lehrbuch der Physiologischen Chemie 15. Aufl., Berlin 1963
- 29.) siehe 25.)
- 30.) R. O. Brady und F. Gurin, J. Biol. Chem. 187, 589 (1950)
- 31.) Hotta und J. L. Chaikoff, J. Biolog. Chem. 198, 895 (1952)
- 32.) R. K. L. Wong und J. T. van Bruggen, J. Biol. Chem. 235, 26 (1960)

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Arbeitsmöglichkeit im Isotopenlabor der Medizinischen Universitätspoliklinik und das Überlassen des Themas bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Dr. Vera Nagengast-von Brand, die mich in lebenswürdiger Weise bei der Durchführung meiner Arbeit unterstützt hat.

Der med. techn. Assistentin, Fräulein H. Wilde danke ich für die Anleitung und Mithilfe bei den Experimenten.

Lebenslauf

Ich, Dorothea Günther, wurde am 25.12.1939 als Tochter des Chemikers und Arztes Dr.-Ing. Dr. med. Otto Günther und seiner Ehefrau Elisabeth, geborne Frank, in München geboren.

Während des Krieges wurden wir nach Kulmbach/Oberfranken evakuiert. Dort besuchte ich die Volksschule und die ersten beiden Klassen der Oberrealschule für Mädchen. Im Jahre 1951 zogen meine Eltern wieder nach München, wo ich in die 3. Klasse der Städtischen Mädchenoberrealschule mit Realgymnasium am St. Annaplatz eintrat. Im Jahre 1958 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1958/59 an der Universität Freiburg. Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Herbst 1959 setzte ich das Studium an der Universität München fort, wo ich im Frühjahr 1961 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Das erste klinische Semester studierte ich an der Universität Innsbruck, die restlichen fünf klinischen Semester wieder an der Universität München.

Zu Anfang des Jahres 1965 bestand ich in München das Staatsexamen.

